

AN 1996-074796 [08] WPIDS

DNC C1996-024297

TI Mfr. of etherised aldehyde cpds. in improved efficiency - comprises oxidising aromatic glycol mono ether in presence of N-oxy radical catalyst.

DC B05

PA (KURS) KURARAY CO LTD

CYC 1

PI JP 07330654 A 19951219 (199608)\* 4<--

ADT JP 07330654 A JP 1994-142287 19940601

PRAI JP 1994-142287 19940601

AN 1996-074796 [08] WPIDS

AB JP 07330654 A UPAB: 19960227

Mfr. of etherised aldehydes of formula (II) comprises oxidising an aromatic glycolmonoether of formula (I) in the presence of N-oxy radical catalyst and an oxidising agent of hypochlorites in a 2-phase system of water/organic solvent. Ar = aryl; R1 = H or 1-6C alkyl; and R2 = 1-10C alkyl.

USE - The prod. is used as a precursor of an anti-epilepsy drug.

ADVANTAGE - The method has improved efficiency.

Dwg.0/0

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平7-330654

(43) 公開日 平成7年(1995)12月19日

|                           |         |         |     |        |
|---------------------------|---------|---------|-----|--------|
| (51) Int.Cl. <sup>9</sup> | 識別記号    | 庁内整理番号  | F I | 技術表示箇所 |
| C 0 7 C 47/277            |         | 9049-4H |     |        |
| B 0 1 J 31/02             | 1 0 2 X |         |     |        |
| C 0 7 C 45/29             |         |         |     |        |
| // C 0 7 B 61/00          | 3 0 0   |         |     |        |

審査請求 未請求 請求項の数3 F D (全 4 頁)

(21) 出願番号 特願平6-142287

(22) 出願日 平成6年(1994)6月1日

(71) 出願人 000001085

株式会社クラレ

岡山県倉敷市酒津1621番地

(72) 発明者 岩崎 秀治

茨城県鹿島郡神栖町東和田36番地 株式会  
社クラレ内

(72) 発明者 北山 勝彦

茨城県鹿島郡神栖町東和田36番地 株式会  
社クラレ内

(72) 発明者 細貝 武郎

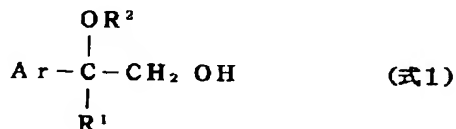
茨城県鹿島郡神栖町東和田36番地 株式会  
社クラレ内

(54) 【発明の名称】 エーテル置換アルデヒド類の製造方法

(57) 【要約】

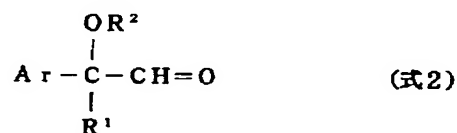
【構成】 (式1)

【化1】



(式中、Arは置換基を有していてもよいアリール基を表わし、R<sup>1</sup>は水素原子または炭素数1～6のアルキル基を表し、R<sup>2</sup>は置換基を有していてもよい炭素数1～10のアルキル基を表す。)で示される芳香族系グリコールモノエーテル類をN-オキシラジカル触媒の存在下、酸化剤として次亜塩素酸塩を用いて二相の水-有機溶媒系中で酸化することの特徴とする(式2)

【化2】



(式中、Ar、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は前記定義のとおりである。)で示されるエーテル置換アルデヒド類の製造方法。

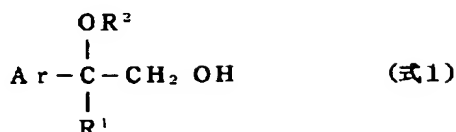
【効果】 抗てんかん薬としての作用を有するフェルバメートの前駆体である2-アリール-1, 3-プロパンジオール又はその誘導体に変換することのできるエーテル置換アルデヒド類を高収率で製造することができる。

(2)

【特許請求の範囲】

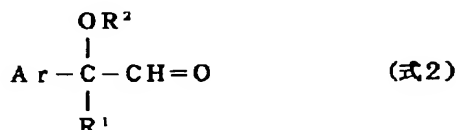
【請求項 1】 (式 1)

【化 1】



(式中、Arは置換基を有していてもよいアリール基を表わし、R<sup>1</sup>は水素原子または炭素数1～6のアルキル基を表し、R<sup>2</sup>は置換基を有していてもよい炭素数1～10のアルキル基を表す。)で示される芳香族系グリコールモノエーテル類をN-オキシラジカル触媒の存在下、酸化剤として次亜塩素酸塩を用いて二相の水-有機溶媒系中で酸化することを特徴とする(式2)

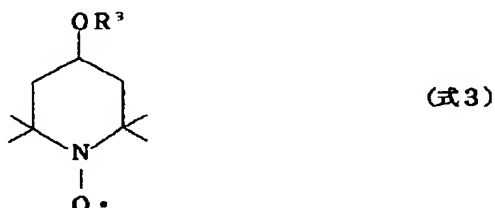
【化2】



(式中、Ar、R<sup>1</sup> 及び R<sup>2</sup> は前記定義のとおりである。) で示されるエーテル置換アルデヒド類の製造方法。

【請求項 2】 N-オキシラジカル触媒が（式 3）

【化 3】



(式中、 $R^3$  は、炭素数 4～10 のアルキル基、アラルキル基又はアシル基を表す。) で示される N-オキシラジカル触媒である請求項 1 記載のエーテル置換アルデヒド類の製造方法。

【請求項3】有機溶媒が炭素数5～10の飽和鎖状炭化水素、飽和環状炭化水素および芳香族炭化水素からなる群より選ばれる請求項1記載のエーテル置換アルデヒド類の製造方法。

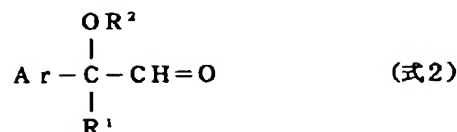
## 【発明の詳細な説明】

[ 0 0 0 1 ]

【産業上の利用分野】本発明は、抗てんかん薬としての作用を有するフェルバメートの前駆体である２-アリアル-１，３-プロパンジオール又はその誘導体に変換することのできる、（式２）

【0 0 0 2】

【化4】



(式中、Arは置換基を有していてもよいアリール基を表わし、R<sup>1</sup>は水素原子または炭素数1～6のアルキル基を表し、R<sup>2</sup>は置換基を有していてもよい炭素数1～10のアルキル基を表す。)で示されるエーテル置換アルデヒド類の製造方法に関する。

【0 0 0 3】

【従来の技術】 2-アルコキシ-2-アリールエタン-1-オールを酸化することによる2-アルコキシ-2-アリールエタン-1-アールの製造方法として、2-メトキシ-2-フェニルエタン-1-アールの製造例が知られている (R. Annunziata ら、J. Chem. Soc. Parkin Trans. 1, 255 (1985))。この方法は一般にスワーン酸化と呼ばれ、学術的な実験には有効であるが、実用性に乏しい方法である。何となれば、この方法で用いられる酸化剤はジメチルスルホキシドであり、反応の結果、悪臭を放つジメチルスルフィドが生じる。さらに、反応を-60℃付近の低温で行なう必要があるため、冷却のためのエネルギーコストがかかるうえ、酸化補助剤として高価な塩化オキザリルを用いる必要があるため、工業的に実施することは困難である。

【0004】P. L. Anelliら (J. Org. Chem., 52, 2559 (1987)) によれば、酸化剤として次亜塩素酸ナトリウム、触媒としてN-オキシラジカルを用い、共触媒としての臭素イオンの存在下、炭酸水素ナトリウムをpH調節剤として用いて塩化メチレンと水との二相系溶液中で一級アルコールを酸化するとアルデヒドが得られることが記載されているが、2-アルコキシ-2-アリアルエタン-1-アールの合成例は示されていない。

【0 0 0 5】·

【発明が解決しようとする課題】本発明の目的は、前述のスワーン酸化のような工業的実施が困難な方法によることなく、２-アルコキシ-２-アリールエタン-１-オールを酸化して２-アルコキシ-２-アリールエタン-１-オールを高収率で製造する方法を提供することにある。

【0006】

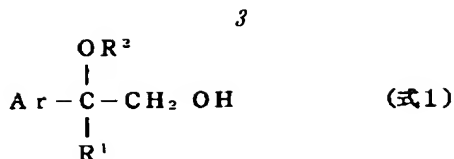
【課題を解決するための手段】本発明によれば、上記課題は、該酸化反応をN-オキシラジカル触媒の存在下、酸化剤として次亜塩素酸塩を用いて二相の水-有機溶媒系中で実施することにより解決されることが見出された。

【０００７】すなわち、本発明は（式１）

【0008】

【化 5】

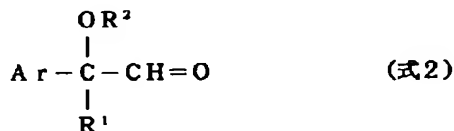
(3)



(式中、Arは置換基を有していてもよいアリール基を表わし、R<sup>1</sup>は水素原子または炭素数1～6のアルキル基を表し、R<sup>2</sup>は置換基を有していてもよい炭素数1～10のアルキル基を表す。)で示される芳香族系グリコールモノエーテル類をN-オキシラジカル触媒の存在下、酸化剤として次亜塩素酸塩を用いて二相の水-有機溶媒系中で酸化することを特徴とする(式2)

【0009】

【化6】



(式中、Ar、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は前記定義のとおりである。)で示されるエーテル置換アルデヒド類の製造方法を提供する。

【0010】(式1)中のArで表されるアリール基は、フェニル基、ナフチル基、ビフェニル基、チエニル基であり、これらのアリール基が有していてもよい置換基は、例えばメチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、t-ブチル基、メトキシ基、エトキシ基、イソプロポキシ基、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等である。R<sup>1</sup>で表される炭素数1～6のアルキル基としては、例えばメチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、t-ブチル基、n-ペンチル基、イソアミル基、ネオペンチル基、n-ヘキシル基、イソヘキシル基等が挙げられる。R<sup>2</sup>は置換基を有していてもよい炭素数1～10のアルキル基を表し、該アルキル基としては、例えばメチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、t-ブチル基、イソアミル基等が挙げられる。これらのアルキル基が有していてもよい置換基としては、メトキシ基、エトキシ基、イソプロポキシ基等の炭素数1～5のアルコキシ基、またはフェニル基、トリル基、エチルフェニル基等のアリール基が例示され、置換基を有しているアルキル基の好適な例はベンジル基である。(式1)で表される芳香族系グリコールモノエーテル類は、芳香族オキサイド類とアルコール類とを硫酸等の酸触媒を利用して反応させることにより(特公平5-52819号公報、J. Am. Chem. Soc. 72, 1480 (1950))、あるいは芳香族オキサイド類とアルコール類とをパーフルオロ化スルホン酸系イオン交換樹脂(Nafion-H(商品名):デュポン(株))からなる触媒を利用して反応さ

4

せることにより(Synthesis 2890 (1981))、容易に合成することができる。

【0011】本発明において酸化剤として使用される次亜塩素酸塩は、例えば次亜塩素酸ナトリウム、次亜塩素酸カリウムなどの次亜塩素酸アルカリ金属塩、又は次亜塩素酸カルシウムに代表される次亜塩素酸のアルカリ土類金属塩である。この中で特に好ましく使用しうるのは、安価でかつ入手の容易な次亜塩素酸ナトリウムの水溶液である。

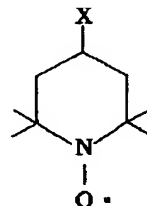
【0012】次亜塩素酸塩は芳香族系グリコールモノエーテル類に対して当量以上使用するのがよい。しかし、過剰量の酸化剤の使用は、生成するアルデヒドをさらに酸化しカルボン酸を副生するため、原料の芳香族系グリコールモノエーテル類に対して1～2当量付近の量を用いて反応を行うことが好ましい。

【0013】本発明において触媒として使用されるN-オキシラジカルとしては、(式4)

【0014】

【化7】

20



(式4)

(式中、Xは水素原子、炭素数1～10のアルキル基又は-OR<sup>3</sup>で表される基を表し、ここでR<sup>3</sup>は炭素数1～10のアルキル基、アラルキル基もしくはアシル基を表す。)で示される4-置換-2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-1-オキシルを例示することができる。

30

【0015】上記式において、XおよびR<sup>3</sup>で表される炭素数1～10のアルキル基としては、例えばメチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、t-ブチル基、n-ペンチル基、イソアミル基、ネオペンチル基、n-ヘキシル基、イソヘキシル基、ヘプチル基、オクチル基、ノニル基、デシル基等が挙げられる。R<sup>3</sup>で表されるアラルキル基としては、ベンジル基、フェニルエチル基、シンナミル基等が挙げられる。また、アシル基としては、ホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、バレリル基、イソバレリル基、ヘキサノイル基、ヘプタノイル基、オクタノイル基、ノナノイル基、デカノイル基等が挙げられる。

【0016】前記N-オキシラジカルにおける4-位の置換基として好ましいのは-OR<sup>3</sup>で表される基であり、その中でR<sup>3</sup>が炭素数4～10のアルキル基、アラルキル基又はアシル基である場合の基を特に好ましいものとして挙げる事ができる。

【0017】酸化触媒であるN-オキシラジカルは高価

50

(4)

5

であるため、その使用量は少ないことが好ましく、一般に、原料の芳香族系グリコールモノエーテル類に対して0.01～5モル%の範囲で使用される。

【0018】本発明において使用される有機溶媒としては、反応条件下で影響を受けないものであれば使用可能であり特に制限はないが、例えば飽和炭化水素、芳香族系炭化水素又は塩素置換炭化水素が挙げられる。それらの中で特に好ましい有機溶媒は炭素数5～10の飽和鎖状炭化水素、飽和環状炭化水素または芳香族系炭化水素であり、その具体例としては、ヘキサン、ヘプタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、ベンゼン、トルエン、キシレン、メシチレンなどが挙げられる。これらの有機溶媒は水とともに使用され、二相系を形成する。

【0019】有機溶媒は通常、原料の芳香族系グリコールモノエーテル類を溶解し、かつN-オキシラジカルを溶解する量で使用され、その量は芳香族系グリコールモノエーテル類に対して0.1～5重量倍、好ましくは1～3重量倍である。また、水は、酸化剤の次亜塩素酸塩が一般に水溶液として市販されており、それに含まれる量の水で十分であるが、操作の都合で反応器に予め存在させておくこともできる。有機溶媒と水との使用割合は、最終的には重量比で1:5～5:1の範囲とすることが操作面及び収率面から好ましい。

【0020】本発明にしたがう反応は、臭化ナトリウム、臭化カリウム、臭化銅などの金属臭化物の存在下に行うことができ、該金属臭化物を使用すると目的化合物であるエーテル置換アルデヒドの収率が一層向上する。

【0021】金属臭化物は一般に芳香族系グリコールモノエーテル類に対して0.1～100モル%の範囲で使用されるが、反応の効率及び金属臭化物のコストを考慮すると、1～10モル%の範囲で使用するのが好ましい。

【0022】また、本発明方法にしたがう酸化反応は水相のpH（水素イオン濃度）に影響される場合があり、この場合、pH調節のためにリン酸アルカリ塩や炭酸アルカリ塩を反応系内に加えて反応を行ってもよい。

【0023】これらのpH調節剤は、使用する試剤の種類によっても異なるが、反応中pHが8～10の範囲になる量で使うことが望まれる。例えば、炭酸水素ナトリウムの場合には、原料の芳香族系グリコールモノエーテル類に対して5～30モル%の量で使用するれば、pHをその範囲に収めることができる。

【0024】本発明にしたがう酸化反応の実施に際し、反応温度は-20℃～100℃の範囲、好ましくは0℃～60℃の範囲から選ばれる。

【0025】反応終了後、有機層と水層の2層に分離して有機層を分け取り、溶媒を留去したのち蒸留精製等の操作を施すことにより目的化合物であるエーテル置換アルデヒド類を単離することができる。

6

【0026】このようにして（式2）で示されるエーテル置換アルデヒド類を得ることができるが、（式2）においてR<sup>1</sup>が水素原子である場合の化合物は、塩基性触媒の存在下にホルマリンを作用させ、得られるプロパンジオール誘導体を加水分解することにより、抗てんかん薬としての作用を有するフェルバメートの前駆体である2-アリール-1, 3-プロパンジオール又はその誘導体へと変換することができる。

【0027】

【実施例】以下実施例により本発明を具体的に説明する。

実施例1

2-フェニル-2-プロポキシエタノール180.25g、4-ベンジルオキシ-2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-1-オキシド1.31g、臭化ナトリウム5.15g、重曹30.64g、水200g及びトルエン540gを反応容器内に仕込み、該反応容器内の温度を20℃に調整した。反応容器内の混合溶液を強力に攪拌しながら、13%の次亜塩素酸ソーダ水溶液573gを30分かけて滴下した。滴下終了後、そのまま攪拌を10分間継続し、反応を停止した。下層を分液除去した後、有機層を水洗した。該有機層からトルエンを除去した後、残渣を減圧蒸留したところ、2-フェニル-2-プロポキシエタノール135.4g（収率76%）が得られた。

実施例2

実施例1の操作手順における2-フェニル-2-プロポキシエタノール180.25gに変えて、2-メトキシ-2-フェニルエタノール152gを用いることにより、2-フェニル-2-メトキシエタノール104.8g（収率69%）を得た。

実施例3

実施例1の操作手順における、2-フェニル-2-プロポキシエタノール180.25gに変えて2-ブトキシ-2-フェニルエタノール194gを用い、かつトルエン540gに変えてシクロヘキサン580gを用いることにより、2-ブトキシ-2-フェニルエタノール130.5g（収率68%）を得た。

【0028】

【発明の効果】すなわち、本発明によれば、（式1）で示される芳香族系グリコールモノエーテル類をN-オキシラジカル触媒の存在下、酸化剤として次亜塩素酸塩を用いて二相の水-有機溶媒系中で酸化することにより、抗てんかん薬としての作用を有するフェルバメートの前駆体である2-アリール-1, 3-プロパンジオール又はその誘導体に変換することのできる、（式2）で示されるエーテル置換アルデヒド類を高収率で製造することができる。